



TITLE:

新しい経口セファロスポリンC系化合物,Cephalexinによる尿路感染症の治療経験

AUTHOR(S):

中新井, 邦夫; 桜井, 勲; 園田, 孝夫

CITATION:

中新井, 邦夫 ...[et al]. 新しい経口セファロスポリンC系化合物, Cephalexinによる尿路感染症の治療経験. 泌尿器科紀要 1969, 15(9): 689-694

ISSUE DATE:

1969-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/120038>

RIGHT:

新しい経口セファロスポリンC系化合物, Cephalexin による尿路感染症の治療経験

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

中 新 井 邦 夫
桜 井 勲
園 田 孝 夫

TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION WITH CEPHALEXIN, A NEW CEPHALOSPORIN C COMPOUND FOR ORAL USE

Kunio NAKAARAI, Tsutomu SAKURAI and Takao SONODA

From the Department of Urology, Medical School, Osaka University

(Chairman: Prof. T. Sonoda, M. D.)

Cephalexin, new cephalosporin C compound for oral use, is a new broad spectrum anti-bacterial antibiotic. This report deals with an experience of cephalexin therapy against urinary tract infection. The result revealed that cephalexin brought fairly satisfactory effect against urinary tract infection, especially acute inflammatory process.

Clinical usefulness of cephalexin and its rapid bactericidal effect were discussed.

われわれは最近、経口投与が可能である新しい cephalosporin C 系抗生物質に属する cephalexin-Glaxo, 7 β -(D- α -aminophenyl acet-amido)-3-methylceph-3-em-carboxylic acid, すなわち cephalexin を尿路、性器の急性感染症を中心に使用する機会を得たので、以下にその使用経験を報告する。

投 与 の 方 法

投与開始の1週間前から、すべての抗生物質の投与を中止し、その1週の最後に、尿細菌の定量培養を行なうとともに投薬を開始した。

1日量1.5gないし2.0gを1週間ないし2週間服薬させたのち、投薬を3日間中止し、3日目にふたたび尿細菌の定量培養を行なって、効果を判定した。

効 果 の 判 定

1. 著効と判定した場合: 投薬終了後に、自覚症状、尿沈渣所見で、明らかに改善が認められ、尿細菌の定量培養で、細菌が認められなくなった場合を、著効と判定した。

2. 有効と判定した場合: 自覚症状、尿沈渣所見とも、明らかに改善が認められ、尿細菌定量培養で、菌数が 10^4 /ml 以下に減少が認められる場合を有効とした。

3. やや有効と判定した場合: 自覚症状、および他覚的な炎症所見が明らかに軽快している場合で、尿細菌および尿沈渣の所見に、改善が認められるが、なお有意の感染の認められる場合を、やや有効とした。

4. 無効と判定した場合: 尿沈渣所見、および尿細菌定量培養の所見で、全く改善の認められない場合は、自覚症状のいかんに関せず無効と判定した。

ただし、副睾丸炎および前立腺炎の場合は、これとは別に判定した。

すなわち副睾丸炎の場合は、もっぱら陰囊部の有痛性腫脹を指標として判定し、前立腺炎の場合は、マッサージ前後の尿沈渣所見を参考にしつつ、自覚症状を主として判定した。もちろん、前立腺精囊腺炎のような慢性疾患の場合、このような短期間の経過観察では、ほとんどなにも判定できないのが事実であるので、この場合の成績は、あくまで参考程度である。

Table 1 Cephalexin の経口投与を行なった症例

症 例	年 性	診 断	既 往 の 化学療法	症 状	尿 沈 渣		尿 細 菌		投 薬 前 耐 性	投 与 量	効 果	副 作 用
					前	後	前	後				
1	21 ♀	慢性腎盂腎炎 膀胱尿管逆流 膀胱炎	CM	下腹部痛 排尿頻	RBC (-) WBC (多数)	RBC (-) WBC (-)	E. coli 10 ⁵ /ml	細菌認めず	SM (+) CM (-) TC (-) KM (++) Col (+) CER (++)	1.5g × 7日	著 効	認めず
2	33 ♀	慢性腎盂腎炎 膀胱炎	CM Sulfa 剤	発熱, 腰痛, 頻尿, 排尿痛	RBC (±) WBC (多数)	RBC (-) WBC (-)	E. coli 10 ⁴ /ml	細菌認めず	SM (++) KM (++) CM (-) Col (++) CER (++)	1.5g × 14日	著 効	季肋部痛 食思不振
3	41 ♀	慢性腎盂腎炎 膀胱炎	不 明	発熱, 腰痛, 排尿痛	RBC (±) WBC (++)	RBC (-) WBC (-)	E. coli 10 ⁵ /ml	細菌認めず	SM (+) CM (-) TC (-) KM (++) Col (+) CER (++)	2g × 14日	著 効	認めず
4	53 ♀	慢性腎盂腎炎 高血圧	な し	高血圧 細菌尿, 自覚症状 なし	RBC (-) WBC (±)	RBC (-) WBC (-)	Proteus mirabilis Corynebacterium 属いずれも 10 ⁴ /ml	Pseudomonas aeruginosa 10 ⁴ /ml	SM (-) CM (-) KM (++) バンフラシン(++) ゲンタマイシン(++)	2g × 14日	無 効	季肋部不 快感, 食 思不振
5	64 ♀	慢性腎盂腎炎 両側水腎症	Col Sulfa 剤	膿尿, 自覚症状 なし	RBC (2-3) WBC (多数)	RBC (8-10) WBC (多数)	Pseudomonas aeruginosa 10 ⁵ /ml	Pseudomonas aeruginosa 10 ⁵ /ml	Col (++) ゲンタマイシン(++) SM (-) CM (-) TC (-) KM (-)	2g × 14日	無 効	認めず
6	22 ♀	膀胱炎	不 明	排尿痛, 頻尿	RBC (-) WBC (多数)	RBC (-) WBC (-)	E. coli 10 ⁵ /ml	細菌認めず	SM (+) CM (++) TC (++) KM (++) Col (++) CER (++)	1.5g × 14日	著 効	認めず
7	19 ♀	膀胱炎	不 明	排尿痛, 頻尿, 尿感	RBC (-) WBC (多数)	RBC (-) WBC (-)	E. coli	細菌認めず	SM (+) CM (++) TC (++) KM (++) Col (++) CER (++)	2g × 14日	著 効	認めず
8	21 ♂	急性淋菌性尿道炎	な し	排尿痛, 尿道よりの 排膿	RBC (3-3-0) WBC (多数)	RBC (-) WBC (-)	Neisseria gonorrhoeae	細菌認めず	PC (++) SM (+) CM (++) CER (++)	1.5g × 14日	著 効	認めず
9	23 ♀	急性淋菌性尿道炎, 膀胱炎	な し	排尿痛, 頻尿, 尿感	RBC (+) WBC (多数)	RBC (-) WBC (-)	Neisseria gonorrhoeae	細菌認めず	PC (+) SM (+) CM (++) TC (++) CER (++)	2g × 14日	著 効	認めず
10	30 ♂	前立腺精囊腺炎	な し	会陰部鈍痛, 尿道部不快感	RBC (±) WBC (+)	RBC (-) WBC (±)	α-haemolytic Streptococcus	α-haemolytic Streptococcus	CM (++) TC (++) KM (+)	2g × 14日	やや有効	認めず
11	25 ♂	単純性副睪丸炎	な し	陰嚢部の 有痛性腫脹	RBC (±) WBC (±)	RBC (-) WBC (-)	細菌認めず	細菌認めず		2g × 14日	著 効	認めず

症 例 と 結 果

各症例は Table 1 に要約したが、慢性腎盂腎炎 5 例、急性膀胱炎 2 例、急性淋菌性尿道炎 2 例、前立腺精囊腺炎 1 例、単純性副睾丸炎 1 例の計 11 例である。起炎菌別に見れば、*E. coli* 5 例、 α -haemolytic streptococcus 1 例、*Neisseria gonorrhoeae* 2 例、*Pseudomonas aeruginosa* 2 例、不明 1 例である。

E. coli 感染症に使用した場合、その効果は顕著であった。各症例とも（第 1, 2, 3, 6, 7 例）7 日ないし 14 日の投薬後に確実な殺菌効果を得ている。

Neisseria gonorrhoeae 感染症の場合も同じく 7 日ないし 14 日の投薬ののちに確実な殺菌効果を得ている。尿道炎の自覚症状の消褪もすみやかであった。

Pseudomonas aeruginosa の感染に対しては、炎症症候には、なんら改善が認められなかった。

疾患別に見れば、急性膀胱炎、慢性腎盂腎炎の急性再発時、急性淋菌性尿道炎、単純性副睾丸炎に著効が見られ、*Pseudomonas aeruginosa* 以外の急性感染症に対して著効が得られたことになる。投薬の前後で、PSP 排泄試験を行なっているが、PSP 排泄値の悪化した症例はなかった。

腎盂腎炎の慢性化した病変、および症状としては不顕性の時期に、この薬剤の長期投与を行なったわけではなく、また疾患の治癒を誘発試験などで判定しているわけではないので、投薬後の尿沈渣で、白血球（-）等の所見を得てはいても、今回の成績はもちろん疾患の治癒を論じうる成績ではなく、感染症の起炎菌に対する殺菌効果の検定にとどまるものと考えられる。

前立腺精囊腺炎の 1 例に投薬した成績では、前立腺マッサージ後の尿の培養で α -haemolytic streptococcus を認め、投薬 2 週後にもなお同様に α -haemolytic streptococcus を認めている。しかし最初に、マッサージ後の尿沈渣で比較的多数に認められた白血球は、2 週間の投薬後に著明に改善し、会陰部鈍痛、尿道部不快感などの自覚症状の改善も著しかった。

考 考

1) 最近の尿路感染起炎菌との関係について
急性感染症の場合、すみやかに、効果的な薬剤を使用しなければ、治療の開始が遅れたのと同じ意味を持つことはもちろんであるが、このことは実際には、なかなか困難である。患者が急性症状を訴えて外来を訪れるときで、いまだ起炎菌が確定していない時期に、薬剤を効果的に使用するためには、その病院を訪れる患者の尿路感染の起炎菌の種類と薬剤に対する耐性の傾向を知っておくほうが望ましい。大阪大学附属病院における最近の尿路感染の傾向については、阿部ら（1969）の詳細な検討が発表されているが、中間尿の培養成績について、colony count が 10^5 /ml 以上のものの成績を引用すると Table 2, 3 のようになる。入院、外来とも 80% 以上が、グラム陰性桿菌感染症であり、そのグラム陰性桿菌のうち、*E. coli* と *Klebsiella* が全体の 50% 以上を占める。このような傾向を有する尿路感染症の群に対しては、抗菌スペクトラムの点からは、最初に投薬して効果を期待しうる薬剤は、アミノペニシリン、合成セファロスポリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコールなどが適当と考えられるが、こ

Table 2

	Colony count 10^5 /ml 以上	Gram (-) 桿 菌	Gram (+) 球 桿 菌
入 院	547 例	492 例 (89.5%)	55 例 (10.5%)
外 来	222 例	184 例 (82.9%)	38 例 (17.1%)

大阪大学附属病院における尿からの分離菌の分類
(Aug. 1965~Nov. 1967) 阿部ら（1969）より引用

Table 3

	Colony count 10^5 /ml 以上	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>E. freundii</i>	Cloaca	その他の Gram (-) bacilli	計
入 院	例 数 (%)	139 (28.2)	130 (26.4)	95 (19.5)	60 (12.2)	7 (1.4)	15 (2.9)	46 (9.4)	492
外 来	例 数 (%)	94 (51.8)	35 (19.0)	25 (14.6)	8 (4.3)	3 (0.9)	3 (0.9)	16 (8.5)	184

大阪大学附属病院におけるグラム陰性桿菌の検出数と百分率 (Aug. 1965~Nov. 1967) 阿部ら（1969）より引用

のうちテトラサイクリンおよびクロラムフェニコールは、最小殺菌濃度が *E. coli* および *Klebsiella* に対して著しく高く (Steigbigel et al., 1967), 多分に静菌的であって、殺菌的な化学療法物質を用いるという腎盂腎炎治療の基本原則 (Brumfitt and Percival, 1962) からは、まず最初に選択すべき薬剤として好ましいものではない。アミノペンシルペニシリンおよび合成セファロスポリンについて考えてみると、アミノペンシルペニシリンは、*E. coli* に関しては、最小殺菌濃度も低く、じゅうぶん低い濃度で殺菌的である。この点では cephalothin, cephaloridine とやや劣るが比較的低い濃度で殺菌的である (Steigbigel et al., 1967). *Klebsiella* については、この関係が逆で、cephalothin および cephaloridine はアミノペンシルペニシリンよりも低い濃度で殺菌的である (Steigbigel et al., 1967). いずれにしてもアミノペンシルペニシリンおよび合成セファロスポリンとも、最初に使用して効果を期待する薬剤である。

腎臓の髄質が高い浸透圧を有することは細菌が L-form を形成しやすい条件であるし、腎盂腎炎の治療に当っては常に L-form の存在を考えなければならないが、合成セファロスポリンによる治療の場合も、ペニシリンによる治療の場合と同様に細菌の L-form が残る可能性が指摘される。ペニシリンおよびセファロスポリンは *Proteus mirabilis* に対して比較的殺菌的ではないが (Kaye et al., 1961 ; Hewitt and Deigh, 1966 ; Steigbigel et al., 1967) この理由として、ペニシリンおよびセファロスポリンの *P. mirabilis* に対する殺菌効果は L-form の出現によって阻害される。そのさいストレプトマイシンまたはカナマイシンは同時に使用する場合、L-form の形成を妨げることによって相乗的に働き、ペニシリンおよびセファロスポリンの殺菌効果を増すことが推定されている (Steigbigel et al., 1967):

cephalexin に関しては、最小殺菌濃度に関して参考とする文献がないが、最小発育阻止濃度について cephaloridine と比較すれば、一般

に cephaloridine より高濃度を要する (Cephalexin, Glaxo Research, 1968) ので、L-form の出現を考えて治療する必要があると考えられる。McQueen (1963) は尿路の急性感染症および腎盂腎炎の急性再発に最初に用うべき薬剤として、ペニシリンおよびストレプトマイシンの併用をすすめているが、cephalexin についても、L-form の出現を阻止するという観点からストレプトマイシンなどと併用する必要があるかどうか、今後の検討が必要である。

次に最も頻発する、感染の起炎菌の薬剤に対する耐性の変化を、大阪大学附属病院全体と泌尿器科外来の成績とを対比して Table 4 にしめたが、*E. coli*, *Klebsiella* とともに、クロラムフェニコール、テトラサイクリンに、50%以上の耐性を有している。単なる耐性の点からもアミノペンシルペニシリン、および合成セファロスポリンが既述の目的にかなう薬剤となる。従来合成セファロスポリン系薬剤には経口投与できるものがなかったが、cephalexin は経口投与が可能であるので、治療的意義が大きいものとする。

2) cephalexin の吸収と排泄に関する事項
cephaloridine は腸管よりの吸収が僅少であって、下部腸管でほとんど完全に破壊されるのに対し、cephalexin は、大部分小腸の上部で吸収され、少量が下部腸管に至るが、下部腸管に至っても完全に不活性化されることがない (Cephalexin, Glaxo Research, 1969). cephalexin の腸管よりの吸収と腎臓からの排泄については、Glaxo Research (1968) によって、次のような事実が知られている。rat では経口投与の4時間後に、腸管全部からの cephalexin の回収率は、投与量の7%であるが、4時間までに尿からの回収率は、投与量の42%である。経口投与後7時間までに尿からの回収率は45.5%であるので、この薬剤は経口投与後、すみやかにほとんど完全に腸管から吸収され、4時間以内に尿中に排泄されることがわかる。さらに経口投与後1時間における組織内の cephalexin の濃度は腎臓において最も高い値を示し、この時間における血清中の薬剤の濃度よりも、はる

Table 4 主要なグラム陰性桿菌の耐性率年次推移
大阪大学附属病院全体と泌尿器科外来について (%)

細菌名	化学療法剤 区 分 年次	CP		TC		SM		KM		CoL		NA	
		病院 全体	泌科 外来	病院 全体	泌科 外来	病院 全体	泌科 外来	病院 全体	泌科 外来	病院 全体	泌科 外来	病院 全体	泌科 外来
E. coli	62	77.5		81.0		47.0		2.6		2.8			
	63	74.0		58.0		60.0		10.0		10.0			
	64	71.8		57.1		41.7		8.3		18.0			
	65	79.5	61	39.5	40	38.0	54	5.0	14	7.8	8	2.0	21
	66~67	65.8	74	41.0	49	52.8	47	10.7	30	5.1	9	18.1	28
Klebsiella	62	70.0		70.0		80.0		0		10.0			
	63	73.0		57.0		52.0		7.2		7.2			
	64	100.0		80.0		54.6		0		0			
	65	86.0	91	66.5	77	69.0	66	43.0	52	10.5	15	30.2	28
	66~67	76.7	84	66.0	68	78.0	84	37.0	60	16.1	37	31.5	65
Proteus	62	60.2		65.1		46.0		10.0		8.3			
	63	49.0		33.0		41.0		10.0		67.0			
	64	59.5		35.7		37.5		14.2		71.0			
	65	34.8	78	18.2	67	31.1	88	5.5	40	75.0	68	4.7	30
	66~67	46.5	73	32.8	46	51.0	70	37.0	47	88.4	50	27.9	50

かに高い値を示している。このことは cephallexin が、腎臓内で高度に濃縮された組織内濃度を有することを示すとともに、この薬剤が腎臓から、尿中に排泄されることを示している。

3) cephallexin 経口投与後の尿中濃度と組織内濃度に関する問題点

経口投与後の cephallexin の尿中濃度は Glaxo Research (1968) によれば Table 5 のように、投与後 1 ないし 4 時間で最高に達しており、この濃度は、E. coli, Klebsiella に対する最小発育阻止濃度よりはるかに高い濃度であるが、経

口投与後 12 ないし 24 時間経過したのちには、尿中の cephallexin の濃度は、上記の最小発育阻止濃度以下に低下する。Glaxo Research (1968) の実験成績によれば、経口投与後、cephalexin の、腎臓の組織内の濃度は、Table 6 のようであるが、これによると、E. coli については体重 kg 当り 100mg の経口投与によっても、なお腎臓の組織内で、最小発育阻止濃度以下の濃度しか得られない場合があることを示す。このことは、腎臓の組織内の感染巣に対しては、本剤の相当大量の投与を必要とすることを考えさ

Table 5 Cephalexin 0.5~1g 経口投与後の尿中の濃度 ($\mu\text{g/ml}$) Glaxo Research
より引用 (正常人についての成績)

投 与 後 の 時 間	症 例	1		2		3		4		5		6	
		0.5		0.5		0.5		0.5		0.5		0.5	
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	0 ~ 1	—	—		250	90	245	370	4,200	552	1,240	136	64
	1 ~ 2	190		997	6,267	5,800	14.3	6,500		2,915	3,123	1,075	701
	2 ~ 4	2,912	2,683	1,177	3,175	847	5,050	4,180	5,950	2,000	2,113	647	7,575
	4 ~ 6	1,150	2,400	538	1,135	82	—	547	2,030	188	695	187	1,000
	6 ~ 12	193	318		173	150	275	43	71	17	34	78	90
	12 ~ 24	3	12	33	9	9	8	4	7	—	3	14	14

Cephalexin の E. coli に対する最小発育阻止濃度 8~125 $\mu\text{g/ml}$

Cephalexin の Klebsiella に対する最小発育阻止濃度 8~16 $\mu\text{g/ml}$ (Glaxo Research)

Table 6 Cephalexin 経口投与1時間後の rat の腎臓の組織内の cephalexin の濃度 Glaxo Research より引用

経口投与量 mg/kg	25				50												100					
Rat No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
腎臓の組織内 濃度 $\mu\text{g/gm}$ または/ml	28.0	38.4	14.8	6.8	34.0	73.0	37.0	35.0	40.0	40.0	44.0	30.4	56.8	36.8	41.2	34.4	88	52	72	72	55	57

せ、あわせて、単に薬剤の濃度の点から考えても、腎内の感染巣の治療の困難さを考えさせるものである。他方、cephalexin が尿中に高濃度に排泄されることは、腎組織の感染を伴わない急性の尿路感染症には、最初に用いて、すみやかな効果を期待しうる薬剤と考えられる。

4) 副作用に関して

投与の前後で PSP 排泄試験によって腎機能の状態を検討したが、薬剤投与後に PSP 排泄値の低下した症例はなかった。経口投与2週間のあいだに、上腹部の不快感、上腹部の疼痛および食思不振などを訴えたものが2例あり、そのために服薬を継続できなかったものが1例認められた。

5) その他の問題

あらかじめ予想されていたが、*Pseudomonas aeruginosa* の感染に対しては無効であった。われわれは検討することができなかったが、cephalexin は *Pseudomonas aeruginosa* 以外に、 β -lactamase を産生する *Proteus morganii* および *Proteus vulgaris* に対しては無効であることが知られている。

結 語

経口的投与が可能な新しいセファロスポリン C 系化合物である cephalexin による尿路感染

症の治療経験を報告した。本剤は特に急性の尿路感染に対して速効的で、最近の尿路感染起炎菌の傾向を考え合わせて、治療の意味の大きい薬剤である。

あわせて、cephalexin に関する若干の基礎的、臨床的事項について考察を加えた。

参 考 文 献

- 1 阿部裕・古川俊之・浦壁重治・折田義正・白井大祿・安東明夫・高光義博・清水洋子・丸谷和子・富賀見多恵子：総合臨床，18：429，1969.
- 2 Brumfitt, W. and Percival, A.: Brit. Med. J. Clin. Pract., 16: 253, 1962.
- 3 Glaxo Research: Cephalexin, 1968.
- 4) Hewitt, W. L. and Deigh, R.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy-1965, 278, 1966.
- 5) Kaye, D., Koenig, M. G. and Hook, E. W.: Am. J. M. Sc., 242: 320, 1961.
- 6) McQueen, E. G.: New Zealand Med. J., 62: 173, 1963.
- 7) Steigbigel, N. H., McCall, C. A., Reed, C. W. and Finland, M.: Ann. New York Acad. Sc., 145 (Art 2): 224, 1967.

(1969年7月17日特別掲載受付)